

BF

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
5 de Abril de 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/22930 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 7/22

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES99/00304

(22) Fecha de presentación internacional:
29 de Septiembre de 1999 (29.09.1999)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS KIN, S.A. [ES/ES]; Granada, 123,
E-08018 Barcelona (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): SANCHEZ RI-
ERA, Enriqueta [ES/ES]; Berlin, 74, E-08029 Barcelona
(ES).

(74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino etc.; Pas-
seig de Gràcia, 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: UTILIZATION OF A CHLOROHEXIDINE DIGLUCONATE-ZINC SALT COMBINATION

(54) Título: UTILIZACION DE UNA ASOCIACION DE DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA Y UNA SAL DE CINCO

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of a chlorohexidine digluconate-zinc salt combination for the preparation of a medicament, more particularly a mouthwash or toothpaste for the treatment of frequent alterations in patients with malocclusion and alterations in patients who wear orthodontic apparatus resulting from the use of said orthodontic apparatus, more particularly gingivitis. The zinc salt can be a zinc acetate. Chlorohexidine digluconate concentration may range from 0'03 % to 0'2 % and salt zinc concentration may range from 250 p.p.m. to 5000 p.p.m. zinc ions. Furthermore, chlorohexidine digluconate-zinc acetate ratio can range from 1:4 and 1:8.

(57) Resumen: Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc; esta utilización se concreta en la preparación de un medicamento, particularmente un colutorio o una pasta dentífrica, para el tratamiento de alteraciones frecuentes en pacientes maloclusivos y también para alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica, en particular gingivitis. La sal de cinc puede ser acetato de cinc, la concentración de digluconato de clorhexidina puede ser entre 0'03 % y 0'2 %, y la concentración de cinc puede ser entre 250 p.p.m. y 5000 p.p.m. de iones. Adicionalmente, la proporción entre el digluconato de clorhexidina y el acetato de cinc puede estar comprendida entre 1:4 y 1:8.

WO 01/22930 A1

BEST AVAILABLE COPY

-1-

UTILIZACIÓN DE UNA ASOCIACIÓN DE DIGLUCONATO DE
CLORHEXIDINA Y UNA SAL DE CINC

DESCRIPCION

La invención se refiere a una utilización de una asociación de digluconato
5 de clorhexidina y una sal de cinc.

En particular, esta utilización está relacionada con el tratamiento de
alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes
portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha
aparatología ortodóntica.

10 Es conocido que la placa bacteriana desempeña un papel muy importante
en el desarrollo de enfermedades orales como pueden ser la caries dental,
gingivitis y la enfermedad periodontal. El control de la placa bacteriana es difícil
en adolescentes, ya que sus hábitos de higiene dental son peores que en las
personas adultas. Este problema se agrava en pacientes maloclusivos, ya que
15 tienen aumentado el número de espacios retentivos por las malposiciones que
presentan sus dientes.

También es conocido que la clorhexidina es un agente antimicrobiano
eficaz en el control de la placa a largo plazo. No obstante, la clorhexidina
presenta algunos efectos indeseables como son la tinción dentaria, un sabor
20 amargo, descamación de estructuras orales y aumento de los depósitos de
cálculo.

La invención se propone superar estos inconvenientes; esta finalidad se
consigue con la referida asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de
cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de
25 alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes
portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha
aparatología ortodóntica.

Preferentemente el medicamento se emplea para el tratamiento de
gingivitis, y preferentemente para el tratamiento de gingivitis en pacientes
30 portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha
aparatología ortodóntica.

-2-

Es ventajoso que dicha sal de zinc sea el acetato de zinc. También es ventajoso que en el medicamento, la proporción entre el digluconato de clorhexidina y el acetato de cinc esté comprendida entre 1:4 y 1:8.

Preferentemente en el medicamento la concentración de digluconato de clorhexidina es entre 0'03% y 0'2%, y la concentración de sal de cinc es entre 250 p.p.m. y 5000 p.p.m. de iones cinc.

Ventajosamente el medicamento es un colutorio o una pasta dentífrica.

Se ha comprobado que los iones cinc tiene la capacidad de reducir la acidez de la placa bacteriana e inhibir su formación. Esta acción antimicrobiana es más limitada que la de la clorhexidina pero con menos efectos no deseados. Cuando el ion cinc se asocia con la clorhexidina, su acción antiséptica se potencia.

Por lo tanto, se ha podido poner de manifiesto que un medicamento, por ejemplo un colutorio o una pasta dentífrica, en el que se disminuya la concentración de la clorhexidina y se añada cinc, proporciona buenos resultados en cuanto al control de las enfermedades orales y, en particular, la gingivitis, sin los efectos no deseados que acompañan a la clorhexidina cuando se utiliza sola.

Este efecto es especialmente útil para los pacientes maloclusivos antes de comenzar el tratamiento ortodóntico y durante el mismo, ya que están claros los problemas – en cuanto a evolución y resultados – que causa al comenzar el citado tratamiento con un alto índice de gingivitis.

Una forma preferente de realización de un medicamento de acuerdo con la invención consiste en la preparación de un colutorio, cuya fórmula galénica preferente es la que se indica a continuación:

25

saccharin →

Digluconato de Clorhexidina	0,06 g
Acetato de cinc	0,34 g
Sacarina sódica	0,06 g
Sorbitol 70%	10,00 g
Glicerol	5,00 g
Propilenglicol	2,50 g
Cremophor RH-40	1,60 g
Esencia Optamint 291,346	0,16 g
Mentol cristalizado	0,04 g
Ácido cítrico	0,02 g
Agua desionizada c.s.p.	100,00 mL

Se han realizado diversos estudios y ensayos en relación al medicamento cuya utilización se reivindica. A continuación se describe uno de ellos y en relación a esto, oportunamente se hace referencia a las figuras que se acompañan.

- 5 El estudio aludido, se ha realizado a doble ciego, estratificado y aleatorio sobre 80 pacientes (niños de 9 a 14 años) con diferentes maloclusiones definidas en el Master de Ortodoncia de la Universidad Complutense.

Los grupos de tratamiento se han distribuido de la siguiente forma:

- 10 Grupo experimental (21 pacientes): enjuague bucal con digluconato de clorhexidina 0,06% y acetato de cinc 0,34% (equivalente a 0,1% de ion cinc).

Grupo control positivo (20 pacientes): enjuague bucal con digluconato de clorhexidina 0,12%.

Grupo estándar (19 pacientes): enjuague bucal con triclosán 0,15% y cloruro de cinc 0,20% (equivalente a 0,1% de ion cinc).

- 15 Grupo control negativo (20 pacientes): placebo.

La duración del estudio ha sido de 6 semanas y a cada paciente se han realizado tres visitas en las cuales se han valorado los siguientes parámetros:

CLÍNICOS:

20

Índice de placa de Sliness y Loe: en cada diente se midió en seis partes usándose una escala de 0 a 3.

- 25 Índice de cálculo de Volpe-Manhold: se mide la cantidad de cálculo depositada en la parte media de las caras linguales de los cuatro incisivos inferiores asignándose la siguiente puntuación: 0 → no cálculo; 1 → 1 mm de cálculo; 2 → 2 mm de cálculo; y 3 → 3mm de cálculo.

- 30 Índice gingival modificado de Loe: en cada diente se hicieron seis mediciones, 3 en vestibular y 3 en lingual. A cada localización se le asigna una puntuación de 0 a 3. Esta puntuación corresponde al valor gingival por localización.

Cantidad e intensidad de tinción: se realizaron fotografías estandarizadas de las superficies vestibulares de los incisivos y caninos superiores e inferiores y se compararon las coloraciones dentarias con unos estándares fotográficos. Se

-4-

valoró la cantidad y la intensidad, con una escala numérica que va de 0 a 3 como la que sigue: 0 → no tinción; 3 → más del 30% del diente afectado.

Los parámetros clínicos se midieron los días 0, 15 y 45.

5

MICROBIOLÓGICOS:

Pruebas bacteriológicas en saliva: se tomaron dos muestras de saliva para recuento de Streptococcus mutans y de Lactobacilos.

10

Pruebas bacteriológicas en placa: se tomaron dos muestras de placa gingival en cada paciente de las localizaciones mesiobucal de los primeros molares superiores y mesiobucal de incisivos inferiores para estudiar la presencia de Bacteroides forsythus, Prevotella intermedia, Acinobacillus actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Porphyromona gingivalis,

15

Peptostreptococcus micros.

Los parámetros microbiológicos se midieron los días 0 y 45.

RESULTADOS

20

Todos los grupos fueron uniformes en cuanto a los valores de sus parámetros clínicos y microbiológicos antes de iniciarse el tratamiento.

En la primera parte del estudio sólo se valoraron las mediciones de los parámetros clínicos tomados en la primera y última visita (días 0 y 45). El test estadístico efectuado para los distintos grupos según un Análisis de Varianza,

25

dio los siguientes resultados:

Índice de placa de Silness y Loe: respecto al índice de placa no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de tratamiento experimental, estándar y control negativo. Solamente se observó una disminución del índice de placa en el grupo control positivo, corroborando la

30

gran eficacia de la clorhexidina en el control de placa en niños.

-5-

Cuadro 1

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,049	0,32	0,055	0,066

Cuadro 1: Reducción de índice de placa Silness y Loe de la 1ª a la 3ª visita

5

Índice de gingivitis modificado de Loe: respecto al índice de gingivitis, aunque el comportamiento de los cuatro grupos de tratamiento en general no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas a través del tiempo, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 1 y 3 (días 0 y 45) en los grupos experimental (clorhexidina + Zn) y control positivo en cuanto a que se produce una disminución del índice de gingivitis.

Este resultado es muy interesante, ya que en estos niños lo que nos interesa básicamente es reducir la gingivitis para poder afrontar el tratamiento ortodóncico con ciertas garantías de salud periodontal, ya que mover los dientes con inflamación gingival en niños nos creará dificultades en el tratamiento, en cuanto a rapidez del movimiento dentario y producción de alteraciones periodontales en el futuro.

20

Cuadro 2

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,1595	0,2200	0,0451	0,0935

Cuadro 2: Reducción de índice de gingivitis modificado de Loe de la 1ª a la 3ª visita

25

Índice de cálculo de Volpe-Manhold: Aunque en todos los colutorios se produjo un leve aumento de cálculo, el único incremento que tuvo significación estadística entre las visitas 1 y 3 fue el control positivo (Clorhexidina). Este resultado está en consonancia con la mayoría de los autores que describen un aumento de cálculo supragingival en los pacientes que utilizan colutorios con clorhexidina.

30

Cuadro 3

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Red.	0,1071	0,2024	0,0972	0,1040

5 Cuadro 3: Reducción del índice de cálculo de Volpe-Manhold de la 1ª a la 3ª visita

10 Cantidad e intensidad de tinción dentaria: La tinción dentaria junto con la formación de cálculos son otros de los efectos indeseables que presenta el digluconato de clorhexidina y son el mayor problema para su aceptación desde el punto de vista de su uso clínico. Sin embargo, en el caso del grupo experimental (clorhexidina + Zn) la cantidad de tinción así como la intensidad de tinción presentan resultados muy bajos si los comparamos con los del grupo de control positivo.

15 Una posible causa de la no producción de tinción dentaria en los enjuagues bucales en comparación con el colutorio experimental podría ser la disminución de la concentración de clorhexidina y la presencia del ion cinc.

Cuadro 4

Grupo	Experimental (clorhexidina-Zn)	Control (clorhexidina 0.12%)	Estándar (triclosán-Zn)	Control (placebo)
Cant.	0,0414	0,418	0	0
Int.	0,0719	0,6	0	0

20 Cuadro 4: Aumento de la cantidad e intensidad de tinción desde la 1ª a la 3ª visita

25 Pruebas bacteriológicas en saliva: analizando el comportamiento de cada colutorio entre las visitas inicial y final, se aprecia que el colutorio que más disminuye el número de lactobacilos, aunque no significativamente, fue el colutorio experimental (Clorhexidina-Zn) seguido del colutorio estándar (Triclosan-Zn).

30 Sin embargo, en el número de *Streptococcus mutans* sí hubo diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a disminución del número de dichos

-7-

gérmenes, con el resto de todos los colutorios, excepto con el placebo. Estos resultados están en consonancia con otras investigaciones similares realizadas en humanos.

La Fig. 1 muestra un cuadro, en el que se representa la reducción de Streptococcus mutans (color semiobsuro) y Lactobacillus (color obscuro) desde la primera a la segunda visita. La primera columna corresponde al grupo de tratamiento experimental; la segunda columna al grupo de tratamiento control positivo; la tercera columna al grupo de tratamiento estándar y la cuarta columna al grupo de tratamiento control negativo.

Pruebas bacteriológicas en placa: Se tomaron dos muestras de placa subgingival en cada paciente de las localizaciones mesiobucal de los primeros molares superiores y mesiobucal de incisivos inferiores para estudiar la presencia de Bacteroides forsythus, Prevotella intermedia, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Porphyromona gingivalis, Peptostreptococcus micros.

La Fig. 2 muestra otro cuadro, en el que se representa la reducción de U. F. C. de microorganismos en placa desde la primera a la segunda visita. Las dos primeras columnas corresponden al grupo de tratamiento experimental; la tercera y cuarta columnas al grupo de tratamiento control positivo; la quinta y sexta columna al grupo de tratamiento estándar y la séptima y octava columna al grupo de tratamiento control negativo.

Las referencias 1 a 5 indican la intensidad de color para cada uno de los microorganismos, según las siguientes correspondencias:

- 1 Prevotella intermedia;
- 2 Actinobacillus actinomycetemcomitans;
- 3 Fusobacterium nucleatum;
- 4 Porphyromonas gingivalis,
- 5 Peptostreptococcus micros.

No se detectó variación en relación a Bacteroides forsythus

Se ha verificado también un control de inhibición del crecimiento bacteriano, cuyos datos se exponen a continuación.

CONTROL IN VITRO DE LA INHIBICIÓN CRECIMIENTO BACTERIANO

Producto ensayado: Colutorio Clorhexidina 0,12%

Lote	pH	1. S. Mutans	2. A. Odontoliticus	3. P. Nigrescens	4. P. Gingivalis
K-443	4,5	21,6 mm Alto	20,6 mm Alto	9,5 mm Bajo	13,4 mm Bajo
K-444	5,9	21,9 mm Alto	20,7 mm Alto	9,4 mm Bajo	15,1 mm Mod
K-449	6,21	20 mm Alto	10,2 mm Bajo	10,2 mm Bajo	13,6 mm Bajo
K-450	6,13	20,7 mm Alto	21,3 mm Alto	10,4 mm Bajo	13,8 mm Bajo
K-451	6,14	20,4 mm Alto	21,0 mm Alto	10,1 mm Bajo	13,6 mm Bajo

Producto ensayado: CARIAX gingival (Clorhexidina 0,12% + NaF 0,05%)

Lote	pH	1. S. Mutans	2. A. Odontoliticus	3. P. Nigrescens	4. P. Gingivalis
K-438	6,6	19,7 mm Alto	18,3 mm Alto	14,4 mm Bajo	14,5 mm Bajo
K-452	6,6	20,5 mm Alto	21,3 mm Alto	9,9 mm Bajo	13,7 mm Mod
K-453	6,7	19,1 mm Alto	21,7 mm Alto	10,0 mm Bajo	13,7 mm Bajo
K-454	6,7	19,6 mm Alto	20,4 mm Alto	10,2 mm Bajo	13,6 mm Bajo

Producto ensayado: ORTHO-KIN (Clorhexidina 0,06 % + Acetato de Zinc 0,34%)

Lote	pH	1. S. Mutans	2. A. Odontoliticus	3. P. Nigrescens	4. P. Gingivalis
K-434	5,65	23,4 mm Alto	19,9 mm Alto	9,1 mm Bajo	13,3 mm Bajo
K-435	6,3	22,8 mm Alto	18 mm Alto	9,0 mm Bajo	14,4 mm Mod
K-437	5,65	15 mm Mod	16,9 mm Bajo	13,5 mm Bajo	14,9 mm Bajo
K-442	5,5	19,6 mm Alto	17,6 mm Mod	8,9 mm Bajo	13,8 mm Bajo
K-445	6,07	19,8 mm Alto	16,6 mm Mod	8,3 mm Bajo	14,6 mm Bajo
K-446	5,54	18,6 mm Mo-Al	19,6 mm Alto	10,0 mm Bajo	13,2 mm Bajo
K-447	5,55	18,1 mm Mo-Al	18,6 mm Mo-Al	10,1 mm Bajo	12,8 mm Bajo
K-448	5,58	18,1 mm Mo-Al	18,6 mm Mo-Al	10,1 mm Bajo	13,1 mm Bajo
K-440	5,42	17,5 mm Mod	20,0 mm Alto	9,1 mm Bajo	14,8 mm Bajo

De lo que se ha expuesto, se desprende que la utilización de un medicamento con digluconato de clorhexidina y acetato de cinc produce una disminución del índice de gingivitis y de la cantidad de Streptococcus mutans en saliva similares a los obtenidos con un preparado que únicamente contiene digluconato de clorhexidina, pero a mayor concentración, sin producir ninguno de

los efectos indeseables habitualmente asociados al uso de la clorhexidina (tinciones dentarias y aumento de cálculo). En este sentido es particularmente recomendable en pacientes maloclusivos jóvenes que van a ser tratados de ortodoncia.

- 5 Es asimismo posible trasladar los buenos resultados obtenidos con el enjuague bucal o colutorio a una pasta dentífrica. Se ha de tener en cuenta que, en muchos caso, la necesidad de emplear un enjuague bucal o colutorio representa para el paciente la necesidad de efectuar una operación de higiene bucal adicional al lavado de los dientes con pasta dentífrica y cepillo o, al menos,
- 10 la sustitución de dicho lavado con pasta dentífrica por dicho enjuague. Con la pasta dentífrica propuesta se pueden unificar ambas operaciones. Una fórmula galénica preferente para la elaboración de un gel, apto para ser usado como pasta dentífrica, es la que se indica a continuación:

Digluconato de Clorhexidina (20%)	0,40 g
Acetato de cinc	1,16 g
Sorbitol 70%	60,00 g
Glicerol	10,00 g
Sacarina sódica	0,20 g
Metilparabén sódico	0,15 g
Gum-Vis	0,90 g
Sorbosil AC-77	4,00 g
Sorbosil TC-15	6,25 g
Tagat L	5,00 g
Tego Betaina ZF	6,50 g
Colorante Green FD&C nº 3	0,0013 g
Mentol cristalizado	0,025 g
Esencia ECA 1016	0,80 g
Agua desionizada	4,70 g

15

Para la fabricación de la fórmula anterior, se puede emplear, por ejemplo, el siguiente procedimiento:

1. Pesar todos los componentes de la fórmula.
- 20 2. Introducir en el reactor sorbitol 70%, glicerol, gum-vis BV. Homogeneizar mediante agitación hasta humectación total del gum-vis BV.

-10-

3. Introducir en el reactor agua desionizada, y añadir las materias primas: acetato de zinc, sacarina sódica, metilparaben sódico, colorante Green FD&C nº 3.
4. Añadir sorbosil AC-77 y sorbosil TC-15. Homogeneizar hasta incorporación total.
- 5 5. Añadir clorhexidina digluconato y tego betaina ZF. Homogeneizar.
6. Disolver mentol cristalizado en esencia ECA 1016 (mezcla 1).
7. Homogeneizar tagat L mediante agitación enérgica y añadir mezcla 1 sin parar la agitación. Añadir la mezcla resultante al reactor. Agitar hasta
- 10 10 homogeneización.
8. Aplicar el vacío final.

REIVINDICACIONES

1.- Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de alteraciones propias de pacientes maloclusivos y alteraciones en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica.

2.- Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de gingivitis.

3.- Utilización de una asociación de digluconato de clorhexidina y una sal de cinc, para la preparación de un medicamento apto para el tratamiento de gingivitis en pacientes portadores de aparatología ortodóntica, derivadas del empleo de dicha aparatología ortodóntica.

4.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha sal de zinc es el acetato de zinc.

5.- Utilización según la reivindicación 4, caracterizado porque en dicho medicamento, la proporción entre el digluconato de clorhexidina y el acetato de cinc está comprendida entre 1:4 y 1:8.

6.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en dicho medicamento la concentración de digluconato de clorhexidina es entre 0'03% y 0'2%

7.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en dicho medicamento la concentración de sal de cinc es entre 250 p.p.m. y 5000 p.p.m. de iones cinc.

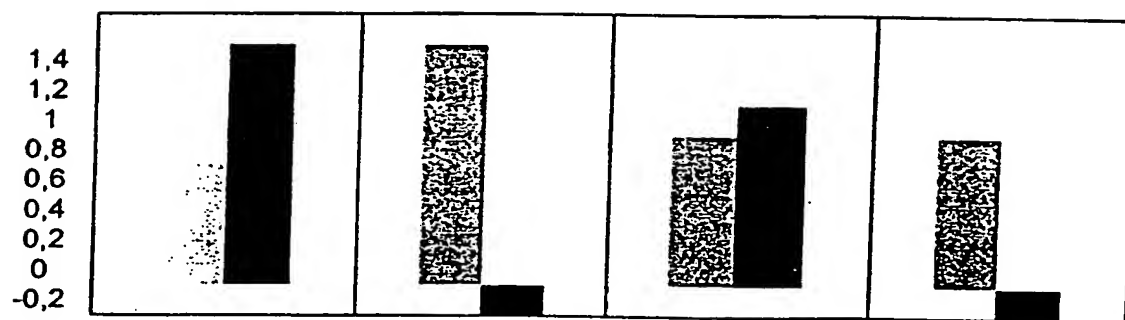
8.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicho medicamento es un colutorio.

9.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque dicho medicamento es una pasta dentífrica.

10.- Utilización según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se emplea para la preparación de la cavidad oral de pacientes maloclusivos jóvenes que van a ser tratados de ortodoncia.

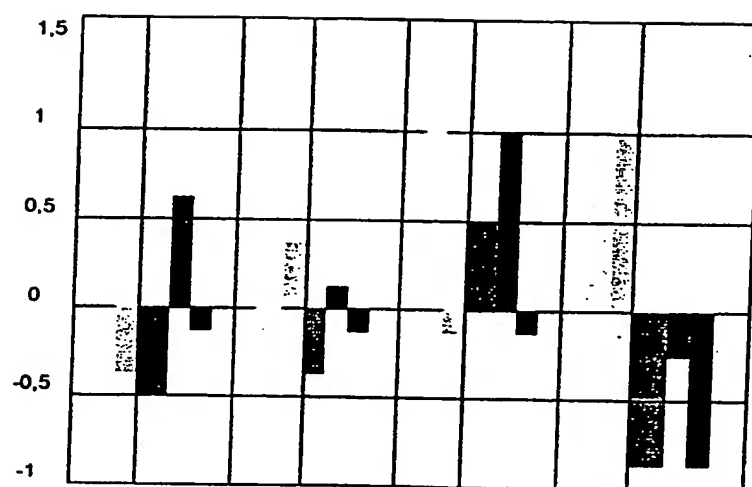
1/2

FIGURA 1



2/2

FIGURA 2



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.